

# Epidemiologija multiplo rezistentnih bakterija u bolnici tercijarne razine

---

**Kurevija, Tomislav**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:102792>

*Rights / Prava:* [In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-20**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINE**

**Tomislav Kurevija**

**EPIDEMIOLOGIJA  
MULTIPLORAZISTENTNIH BAKTERIJA  
U BOLNICI TERCIJARNE RAZINE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINE**

**Tomislav Kurevija**

**EPIDEMIOLOGIJA  
MULTIPLORAZISTENTNIH BAKTERIJA  
U BOLNICI TERCIJARNE RAZINE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**

Rad je ostvaren na Medicinskom fakultetu u Osijeku na Katedri za mikrobiologiju, parazitologiju i kliničko-laboratorijsku dijagnostiku te u Kliničkom bolničkom centru Osijek.

Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Domagoj Drenjančević, dr.med.

Rad ima 38 listova, 10 tablica i 8 slika.

## *Zahvala*

*Zahvaljujem se svom mentoru izv.prof.dr.sc. Domagoju Drenjančeviću, dr.med. na stručnom vodstvu, nesebičnoj pomoći i ustupljenom vremenu tijekom izrade diplomskog rada.*

*Posebno i veliko hvala mojim roditeljima, djevojci i prijateljima koji su mi uvijek bili najveća podrška i oslonac tijekom studiranja, vjerovali u mene i pružali mi podršku, razumijevanje i ljubav.*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
1.1. Bakterijska rezistencija na antibiotike .....	1
1.1.1. Mehanizmi bakterijske rezistencije .....	2
1.2. Nozokomijalne infekcije .....	2
1.3. „ESCAPE“ patogeni .....	4
1.3.1. Vankomicin-rezistentni <i>Enterococcus faecium</i> (VRE) .....	4
1.3.2. Meticilin-rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA).....	4
1.3.3. <i>Clostridium difficile</i> .....	5
1.3.4. <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	6
1.3.5. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	6
1.3.6. <i>Enterobacteriaceae spp.</i> .....	7
1.4. Smjernice i preporuke za propisivanje antibiotika u Hrvatskoj.....	7
<b>2. CILJ RADA.....</b>	<b>9</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE RADA .....</b>	<b>10</b>
3.1. Ustroj studije.....	10
3.2. Materijali i ispitanici.....	10
3.3. Metode izrade .....	10
3.4. Statističke metode .....	11
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>12</b>
4.1. Učestalost multirezistentnih patogena od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2019. ....	12
4.2. Analiza pojavnosti „ESCAPE“ patogena s obzirom na odjel i uzorke u 2019. ....	17
4.3. Usporedba pojavnosti rezistentnih patogena 2009. - 2011. i 2017. - 2019. godine.....	22
<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>24</b>
<b>6. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>27</b>
<b>7. SAŽETAK .....</b>	<b>28</b>
<b>8. SUMMARY .....</b>	<b>29</b>
<b>9. LITERATURA.....</b>	<b>30</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>33</b>

## 1. UVOD

### 1.1. Bakterijska rezistencija na antibiotike

Antimikrobna rezistencija nastaje kada se mikroorganizmi poput bakterija, virusa, gljivica i parazita promijene na način da se adaptiraju i mutiraju, čineći lijekove koji se koriste za liječenje infekcija neefikasnim. Nastanak rezistencije javlja se prirodno, ali olakšava se neprimjerenom upotrebom lijekova, na primjer, primjenom antibiotika za virusne infekcije poput prehlade ili gripe i sličnim nepotrebnim liječenjem antibioticima. Globalni nedostatak posvećenosti rješavanju ovog problema te loša regulacija potrošnje i nadzora nad propisivanjem antibiotika ubrzali su proces razvoja bakterijske rezistencije, koja je danas jedan od najvećih izazova moderne medicine. Iako većinom odgovorne za nozokomijalne infekcije, multirezistentne bakterijske organizacije danas sve češće susrećemo i izvan bolničkog sustava. Vrhunac evolucije bakterija upravo je njihov odgovor na djelovanje antimikrobne terapije. „Opstanak najjačih“ kao posljedica iznimne genetske plastičnosti bakterija rezultira mutacijskim prilagodbama i promjenama genske ekspresije, što posljedično dovodi do njihove otpornosti na velik broj antimikrobnih lijekova u kliničkoj, ali i veterinarskoj praksi (1).

Široka dostupnost i učinkovitost antibiotika ubrzo nakon njihova otkrića unijeli su revoluciju u medicinu. Mnoge do tada smrtonosne bolesti rutinski se liječe primjenom antimikrobne terapije, što je dovelo i do značajnog produljenja životnog vijeka u post-antibiotskoj eri. Antibiotici su danas istovremeno jedna od najvažnijih preventivnih i kurativnih intervencija u tercijarnom, te jedni od najčešće propisivanih lijekova u primarnom zdravstvenom sustavu. Rastući trend bakterijske rezistencije među uobičajenim bakterijskim uzročnicima postaje sve veća prijetnja tom epohalnom medicinskom otkriću, zbog čega ju je Svjetska zdravstvena organizacija svrstala u tri najveće prijetnje globalnog javnog zdravstva 21. stoljeća (2).

#### 1.1.1. Mehanizmi bakterijske rezistencije

Glavni mehanizmi antimikrobne rezistencije su smanjenje unosa lijeka, smanjenje afiniteta prema lijeku modifikacijom antimikrobnog cilja te aktivacija mehanizama za istiskivanje štetne molekule. Oni mogu biti već ugrađeni u bakterije, tzv. unutarnja otpornost ili stečeni od drugih mikroorganizama i okoliša. Kako je većina antimikrobnih tvari prirodnog porijekla, smatra se da bakterije evolutivno već posjeduju određeni stupanj rezistencije. Istraživanja su pak više

usmjerena na stečenu bakterijsku rezistenciju koja je posljedica genskih mutacija i evolucijske adaptacije bakterija okolini. Osim mutacija, koje nastaju na genima povezanim s mehanizmom djelovanja antibiotika, genetska promjena vrši se stjecanjem strane DNA u procesu horizontalnog prijenosa gena (HGT, *horizontal gene transfer*) (3). Iako se jedna bakterijska stanica može oduprijeti učinku antibiotika korištenjem brojnih mehanizama, čak i više njih istovremeno, stvarajući aditivni učinak, različite su bakterijske vrste razvile sklonosti prema određenim mehanizmima rezistencije. Tako se gram-negativne bakterije odupiru djelovanju  $\beta$ -laktama proizvodnjom  $\beta$ -laktamaza, dok se gram-pozitivne koriste modifikacijama njihova ciljnog mjesta – proteina koji vežu penicilin (PBPs, *penicillin-binding proteins*) (1).

Naposljetku, jedan od mehanizama nastanka bakterijske rezistencije na antibiotike, posebice u slučaju nozokomijalnih infekcija, koji je u zadnjem desetljeću u fokusu istraživanja jest biofilm. Biofilm predstavlja sesilnu zajednicu mikroorganizama ireverzibilno povezanih sa koloniziranom površinom, okružen ekstracelularnom polimernom tvari. To je multicelularna struktura koja štiti bakterije od nepovoljnih utjecaja okoline i skladišti im hranu za opstanak, omogućujući im rezistenciju na brojne antibiotike. Zbog svoje otpornosti na dezinficijense stvara velik zdravstveni problem pri intrahospitalnim infekcijama posebice povezanim s implantatima, te kroničnim infekcijama poput bakterijskog prostatitisa, osteomijelitisa i bakterijske vaginoze. Jedni od najčešćih uzročnika takvih infekcija su gram-pozitivni *Staphylococcus aureus* i gram-negativni *Pseudomonas aeruginosa*. U našem nedavnom istraživanju ispitivana je sposobnost za razvoj biofilma kod navedenih bakterija, a rezultati su pokazali da obje ispitivane bakterijske vrste uspješno i statistički značajno produciraju biofilm u ispitivanim bujonima; Luria-Bertani i Mueller-Hinton (4).

## 1.2. Nozokomijalne infekcije

Nozokomijalnom infekcijom smatra se svaka infekcija nastala unutar 48h od hospitalizacije, kao posljedica reakcije organizma na pojavnost infektivnog uzročnika, a koja se nije prezentirala pri prijemu bolesnika u zdravstvenu ustanovu. Osim toga, infekcije nastale dva do tri dana nakon izlaska iz bolnice, detektirane patogene u uzorcima asimptomatskih bolesnika te infekcije nastale unutar 30 dana od operativnog zahvata, također se klasificiraju kao nozokomijalne. Prvo epidemiološko izvješće Europske unije o nozokomijalnim infekcijama naglašava njihov zdravstveni, politički i ekonomski značaj te ih zbog rastućeg broja slučajeva



ističe kao veliku prijetnju zdravstvenom sustavu, možda i veću od pandemijske gripe i HIV-a. Smatra se da nozokomijalne infekcije općenito produljuju trajanje hospitalizacije u prosjeku 4 dana, te da uzrokuju dodatne troškove od 4000 do 20 000 eura po slučaju, a pravilnim nadzorom i prevencijom čak se trećina u bolnici stečenih infekcija može izbjeći (5). Općenito, infekcije multirezistentnim uzročnicima rezultiraju i povećanim mortalitetom u odnosu na one uzrokovane osjetljivim bakterijama te, osim javnozdravstvenog, nose i veliki ekonomski teret, procijenjen na više od 20 milijardi dolara godišnje samo u SAD-u (6, 7).

Primjer loše provedenih mjera prevencije i kontrole nozokomijalne infekcije izbijanje je Middle East respiratory syndrome (MERS) u Koreji 2015. godine. Nerijetko se dogodi da i prije no što je uvezeni slučaj prvotno identificiran dođe do njegova proboja u zdravstvene ustanove u kojima se dijagnosticiraju i liječe bolesnici sa zaraznim bolestima poput MERS-a, ebole i teškog akutnog respiratornog sindroma (SARS). Mjere prevencije i suzbijanja bolničkih infekcija trebale bi biti dodatno ojačane među djelatnicima u određenim zdravstvenim ustanovama u koje se mogu smjestiti sumnjivi slučajevi koji boluju od potencijalnih nepoznatih zaraznih bolesti (8). Važnost pravovremene uspostave ovakvih centara s pojačanom antimikrobnom zaštitom medicinskih i ostalih djelatnika i pacijenata te svom medicinskom skrbi potrebnom za liječenje ovakvih izoliranih bolesnika pokazala se iznimnom upravo u aktualnoj pandemiji COVID-19, kada su brojni oboljeli uspješno liječeni u ovakvim specijalnim intenzivnim jedinicama ili respiratornim centrima.

Najčešći uzročnici nozokomijalnih infekcija su multirezistentni patogeni poput *Pseudomonas aeruginosa*. U studiji koja je istraživala uzročnike nozokomijalnih infekcija u nedonoščadi, gram-negativne bakterije, na čelu sa *P. aeruginosa* detektirane su kod najvećeg broja ispitanika (54 %), dok su skoro svi ostali uzročnici bile gljivice (41 %) među kojima najčešća *Candida albicans*. Kao faktori rizika za nastanak nozokomijalnih infekcija kod nedonoščadi u toj su se studiji pokazali sepsa u ranom stadiju, dugotrajnost periferno umetnutog centralnog katetera, izloženost steroidima i dugotrajnost parenteralne prehrane. Infektivna je skupina imala značajno veće rizike od plućnih komplikacija te značajno duži boravak u bolnici od nezaražene nedonoščadi (9). Nozokomijalne infekcije česta su komplikacija i nakon kirurških zahvata. U istraživanju u kojem su promatrani morbiditet, mortalitet i čimbenici rizika povezani s intrahospitalnom infekcijom nakon operacije na otvorenom srcu, retrospektivno su pregledani podatci 1606

uzastopnih kardiokirurških pacijenata te su izdvojeni oni koji su razvili nozokomijalnu infekciju. Od 1606 bolesnika, 125 (7,8 %) ih je razvilo infekciju, a povećani rizik od postoperativne bolničke infekcije otkriven je za bolesnike s preoperativnim boravkom  $\geq 3$  dana, dijabetesom, dužinom operacije  $\geq 6$ h ili postoperativnim cerebrovaskularnim incidentom (10).

### 1.3. „ESCAPE“ patogeni

#### 1.3.1. Vankomicin rezistentni *Enterococcus faecium* (VRE)

Enterokoki su dugogodišnji dio ljudskog mikrobioma i široko su rasprostranjeni u prirodi, no s porastom rezistencije na antibiotike posljednjih desetljeća izdvojile su se dvije vrste enterokoka, *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium*, koje postaju značajni nozokomijalni patogeni (11). *E. faecium* je gram-pozitivna oportunistička bakterija prisutna u gastrointestinalnom sustavu ljudi ili životinja. Iako je dio normalnog mikrobioma, nerijetko izaziva razne teške infekcije, najčešće među antibioticima liječenim, hospitaliziranim pacijentima s poremećenom crijevnom mikroflorom i narušenim općim stanjem. Evolutivno, razvio je rezistenciju prema raznim antibioticima, a njegov najznačajniji multirezistentni soj je vankomicin-rezistentni *E. faecium* (VRE). Osobe zaražene ili kolonizirane VRE-om imaju veću vjerojatnost da će prenijeti mikroorganizam što ovisi prvenstveno o mjestu na tijelu na kojem se bakterije nalaze, izlučuju li se tjelesnim tekućinama te koliko su često zdravstveni djelatnici u dodiru s tim mjestima (12). Otpornost na vankomicine kod enterokoka razlog je za brigu zbog izazova liječenja pacijenata zaraženih VRE-om, te zbog širenja gena otpornosti na vankomicin u druge bakterije, poput *Staphylococcus aureus*. Iako su dio normalne flore probavnog i ženskog genitalnog sustava, pa se većina infekcija pripisuje pacijentovoj endogenoj flori, nedavna istraživanja pokazala su da se enterokoki, uključujući VRE, mogu širiti izravnim kontaktom s pacijenta na pacijenta ili neizravno putem prijenosa na rukama osoblja, onečišćenih površina ili opreme za njegu pacijenata (13).

#### 1.3.2. Meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Zlatni su stafilokoki gram-pozitivni koki u skupinama (grozdovima) koji nakon inkubacije formiraju karakteristične bijele kolonije koje nakon nekog vremena postaju žute zbog čega je nazvan aureus (zlatni). Osjetljiv je na povišene temperature, dezinficijense korištene u bolnicama, dok mu je prednost dugo preživljavanje na suhim površinama. Njegova najznačajnija, a ujedno i

najproblematičnija karakteristika s kojim se medicina bori jest lako stjecanje antimikrobne rezistencije. Velika većina izolata producira penicilinazu koja uništava  $\beta$ -laktamski prsten, a kodirana je genom koji se nalazi na plazmidu, te je 90-ak % izolata rezistentno na penicilin G. Promjena u ciljnom mjestu djelovanja  $\beta$ -laktama na PBP-u osnova je rezistencije na meticilin, a mehanizam je prijenosa horizontalni transfer. Takav oblik rezistentnog *S. aureus* poznat je kao MRSA (meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*). Najčešće bolesti koje uzrokuje jesu trovanje hranom, sindrom opečene kože, stafilokokni sindrom toksičnog šoka, furunkul i karbunkul, kronična furunkuloza, impetigo te sustavne infekcije (bakterijemije i endokarditisi, pneumonije, a čest je uzročnik i postoperativnih infekcija). Liječi se klindamicinom, eritromicinom ili azitromicinom, a u slučaju rezistencije izbor je vankomicin, teikoplanin, linezolid, tigeciklin (14). MRSA je najčešći uzrok infektivnog endokarditisa u mnogim razvijenim zemljama i povezan je s trajnom bakterijemijom. Bolesnici s endokarditisom uzrokovanim meticilin-rezistentnim stafilokokom pokazuju različite karakteristike u usporedbi s bolesnicima s endokarditisom uzrokovanim drugim patogenima (15).

### 1.3.3. *Clostridium difficile*

*C. difficile* je veliki, gram-pozitivni, anaerobni i sporogeni štapić s iznimno velikim zahtjevima za rast. Patogeni sojevi mogu imati dva toksina, toksin A i B, a bolesti uzrokuju oni sojevi koji imaju oba toksina ili samo toksin B, dovodeći do stanične apoptoze. Samo prisutstvo toksigenog *C. difficile* u gastrointestinalnom traktu bez dodatnog čimbenika rizika poput starije dobi, terapije antibioticima te opsežne abdominalne operacije, ne dovodi do bolesti. Infekcije koje uzrokuje variraju od blagog proljeva koji sam prestaje tijekom nekoliko dana, ali često recidivira, do teškog pseudomembranoznog kolitisa koji dovodi do letalnog ishoda. Zbog svog lakog prijenosa u intrahospitalnim uvjetima *C. difficile* postao je najvažniji uzročnik proljeva kao nozokomijalne infekcije. Liječi se peroralnim vankomicinom ili metronidazolom (14). 1935. godine Hall i O'Toole nazvali su ga „teškim klostridijem“ jer se opirao ranim pokušajima izolacije i vrlo sporo rastao u kulturi. Iako je organizam izbacio snažne toksine iz kulture bujona, činjenica da su ga pronašli u uzorcima stolice zdrave novorođenčadi dovela je do klasifikacije kao komenzala, dok je u drugoj polovici prošlog stoljeća postalo jasno da su čak i generalno zdravi bolesnici bili izloženi proljevu povezanim s antibioticima i pseudomembranoznom kolitisu, što je upućivalo na postojanje patogenog soja (16).

#### 1.3.4. *Acinetobacter baumannii*

U rod *Acinetobacter* pripadaju aerobni, gram-negativni i nepokretni kokobacili većinom prisutni u tlu i vodi. Posjeduju karakterističnu polisaharidnu kapsulu koja s fimbrijama dovodi do fagocitoze i adheriranja na površine sluznica ili biomaterijala, pri čemu stvara biofilm infekcije. U posljednja dva desetljeća *Acinetobacter* je privukao veliku pozornost zbog učestalih nozokomijalnih infekcija u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL). Zbog razvijenih brojnih mehanizama iznimno lako stvara rezistenciju na glavne i često primjenjivane skupine antibiotika poput cefalosporina treće generacije, karboksipenicilina i karbapenema. *A. baumannii*, najčešće izolirana vrsta, oportunistički je patogen koji najčešće napada respiratorni i urinarni sustav. *A. baumannii* vrlo je opasan patogen u JIL-u i čest je uzročnik pneumonija povezanih s mehaničkom ventilacijom i infekcijama povezanim s intravaskularnim kateterima kod pacijenata, no uglavnom kod imunokompromitiranih pacijenata (14). Bakterijske čestice *A. baumannii* šire se zrakom na malim udaljenostima putem kapljica vode, a prisutne su i na koži koloniziranih pacijenata. Jedno je istraživanje pokazalo da je najčešći put prijenosa ovog uzročnika u intrahospitalnim uvjetima preko ruku bolničkog osoblja te da stoga kvalitetno održavanje higijene i dezinfekcija bolničkih prostorija igra značajnu ulogu u zaustavljanju širenja ove bakterije. *A. baumannii* opstaje na različitim mjestima tijela koloniziranog ili zaraženog bolesnika od 1 do 7 dana (17, 18).

#### 1.3.5. *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas* je asporogeni i aerobni gram-negativni bacil koji sadrži oksidazu što ga razlikuje od enterobakterija. Nalazimo ga na brojnim mjestima, tlu, vodi, biljkama i životinjama, a pojedini izolati mogu rasti i u anaerobnim uvjetima. Unutar roda najznačajnija je vrsta *P. aeruginosa*, jedan od najčešćih uzročnika nozokomijalnih infekcija. Infekcije koje uzrokuje primarno su oportunističke i rezervirane za imunokompromitirane bolesnike. Čest je uzročnik bakterijemije i sepse, infektivnog endokarditisa, respiratornih infekcija, infekcija središnjeg živčanog sustava te infekcija oka, uha, kože i mekih tkiva (14). Također, jedan je od najčešćih uzročnika VAP (*ventilator-associated pneumonia*), intrahospitalne pneumonije koja nastaje 48h nakon intubacije i početka mehaničke ventilacije. VAP uzrokovan *P. aeruginosa* ozbiljna je komplikacija intenzivne njege, sa stopama smrtnosti od 34 do 48 % (19, 20).

### 1.3.6. *Enterobacteriaceae spp.*

Enterobakterije su velika porodica gram-negativnih bacila koja sadrži preko 30 koljena i više od stotinu vrsta, među kojima su najvažnije i najzastupljenije bakterije *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus* te *Enterobacter* i *Citrobacter*. To su oksidaza-negativne i katalaza-pozitivne vrste te su fakultativni anaerobi. *Klebsiella*, *Enterobacter* i *Serratia* dio su normalne crijevne flore te uglavnom uzrokuju nozokomijalne infekcije pogađajući imunokompromitirane bolesnike te djeluju na respiratorni i urološki sustav (14). Ova studija prati pojavnost multirezistentnih ESBL sojeva ovih uzročnika (*engl. extended-spectrum beta-lactamase*;  $\beta$ -laktamaze proširenog spektra) koji pokazuju otpornost prema  $\beta$ -laktamskim antibioticima.

## 1.4. Smjernice i preporuke za propisivanje antibiotika u Hrvatskoj

U nepunom stoljeću od otkrića antibiotika, njihova sve češća primjena i dostupnost dovela je do evolucijskog nastanka rezistentnih bakterijskih oblika. Kao što je već spomenuto, antibiotici spadaju u skupinu najpropisivanijih lijekova u Hrvatskoj, ali i na globalnoj razini. Osim financijskog opterećenja zdravstvenog sustava njihovim prekomjernim i nepotrebnim propisivanjem u situacijama kada za njima nema potrebe, ovaj negativni trend dokazano je povezan i s rastućom bakterijskom rezistencijom. S ciljem sprječavanja razvoja sve veće bakterijske rezistencije na antibiotike, Ministarstvo zdravstva RH 2006. je godine oformilo Interdisciplinarnu sekciju za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA). Kako podatci o potrošnji antibiotika u RH pokazuju da se većinska potrošnja antibiotika odnosi na izvanbolničko liječenje (>90 %), nacionalne smjernice usmjerene su na antibiotsko liječenje najčešćih infekcija u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (PZZ). Smjernice su izrađene u skladu s relevantnim europskim i svjetskim metodologijama te uz sudjelovanje stručnjaka i predstavnika stručnih društava i institucija. Usmjerene su na najčešće infekcije liječene u PZZ; sinusitits i akutne upale srednjeg uha, grlobolje, pneumonije u odraslih iz opće populacije te infekcije mokraćnih puteva. Uloga je liječnika u PZZ adekvatno procijeniti potrebu za propisivanjem antibiotika u navedenim stanjima. Zadaća je pak javnozdravstvenog sustava edukacija stručnjaka, ali i cjelokupne populacije o pravilnom primjenjivanju antibiotika, jer pacijenti nerijetko vrše pritisak na liječnike PZZ-a s ciljem propisivanja antibiotske terapije, bez obzira na potencijalnu virusnu etiologiju infekcije (21).

Istraživanje trendova potrošnje antibiotika u RH, provedeno u razdoblju 2005. - 2014. godine, temeljeno na godišnjim izvješćima HALMED-a (Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode), pokazalo je da se potrošnja pred kraj studije stabilizirala na oko 23 definirane dnevne doze na 1000 stanovnika na dan, u odnosu na European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) studiju u kojoj je u istom razdoblju u RH zabilježen stalni rast potrošnje antibiotika. Nadalje, jedan od zaključaka istog istraživanja jest da, unatoč podacima o stabilizaciji potrošnje, Hrvatska još uvijek pripada državama s većom potrošnjom antibiotika od sjevernoeuropskih zemalja, s posebice nepovoljnom strukturom potrošnje. Primjerice, dok je udio uskog spektra penicilina u Hrvatskoj bio manji od 10 %, u nordijskim zemljama njegov udio prelazio je 50 % ukupne penicilinske potrošnje. U Hrvatskoj je također, za razliku od zapadnoeuropskih zemalja, zabilježena i izrazito velika potrošnja amoksicilina s klavulonskom kiselinom i azitromicina (22).

## 2. CILJ RADA

Ciljevi su ovog istraživanja:

1. Ispitivanje učestalosti multirezistentnih patogena u bolnici tercijarne razine u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2019. godine.
2. Analiza pojavnosti „ESCAPE“ patogena s obzirom na odjel i uzorke, izoliranih u KBC-u Osijek u 2019. godini.
3. Usporedba pojavnosti rezistentnih patogena 2009. - 2011. i 2017. - 2019. u KBC-u Osijek.

### **3. MATERIJALI I METODE RADA**

#### **3.1. Ustroj studije**

Ovaj je rad retrospektivno, usporedno istraživanje, izrađen na Katedri za mikrobiologiju, parazitologiju i kliničko-laboratorijsku dijagnostiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku od svibnja do rujna 2020. godine te na Zavodu za kliničku mikrobiologiju i bolničke infekcije Klinike za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

#### **3.2. Materijali i ispitanici**

Za izradu ovog rada korištena su godišnja Izvješća o pojavnosti rezistentnih uzročnika Povjerenstva za sprječavanje i suzbijanje bolničkih infekcija Kliničkog bolničkog centra Osijek za 2009., 2010., 2011., 2017., 2018. i 2019. godinu. Istraživanje je obuhvaćalo sve pacijente i uzorke kod kojih je izolirana jedna od istraživanih multirezistentnih bakterija; VRE, MRSA, *C. difficile*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae spp.*, uključujući *E. coli* ESBL soj i *K. pneumoniae* ESBL soj. Iz studije je isključeno višestruko ponavljanje istih bolesnika unutar vremenskog razmaka od mjesec dana, ako se radi o istom uzročniku ili nije provedena dekolonizacijska terapija te je svaki bolesnik kod kojeg je izolirana ista bakterijska vrsta iz ponovljenih istih ili različitih kliničkih uzoraka u vremenskom razmaku kraćem od mjesec dana brojen kao jedan slučaj. U svrhu analize distribucije navedenih bakterijskih uzročnika s obzirom na odjel i klinički uzorak iz kojeg je izolirana svaka od navedenih bakterijskih vrsta na godišnjoj razini uključeni su svi pozitivni uzorci. Kako su materijali preuzeti retrospektivno iz arhivske građe i elektronske baze podataka, pacijenti nisu aktivno sudjelovali kao ispitanici u istraživanju te je tajnost njihovih podataka bila u potpunosti zaštićena.

#### **3.3. Metode izrade**

Iz godišnjih Izvješća o pojavnosti rezistentnih uzročnika Povjerenstva za sprječavanje i suzbijanje bolničkih infekcija Kliničkog bolničkog centra Osijek te pojedinačnih godišnjih Izvješća o pojavnosti pojedinog uzročnika izuzeti su podatci o stopama učestalosti patogena na godišnjoj razini odnosno podatci o slučajevima na odjelima i testiranim kliničkim uzorcima. Svi su podatci analizirani i obrađeni u *Microsoft Office Excel 2010* programu te poredani u pripadajuće tablice i grafove.



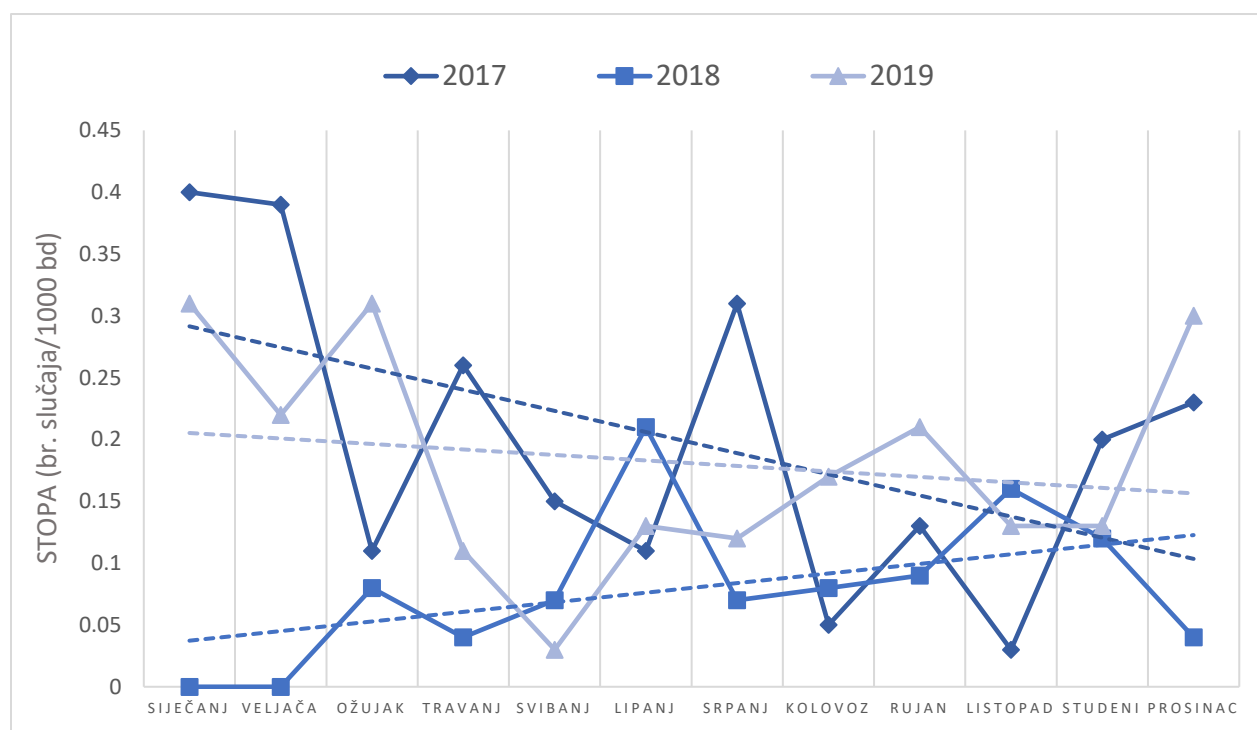
### 3.4. Statističke metode

Svi su podatci o pacijentima, odjelima i rezultati mikrobioloških pretraga kliničkih uzoraka pacijenata prikazani i obrađeni deskriptivnom statistikom te prikazani tablično i grafički. Razlike kategorijskih varijabli testirane su  $\chi^2$  testom. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Sve P vrijednosti su dvostrane. Podatci su statistički analizirani uporabom informatičkog programa SPSS (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD) i *Microsoft Office Excel* tabličnog kalkulatora.

## 4. REZULTATI

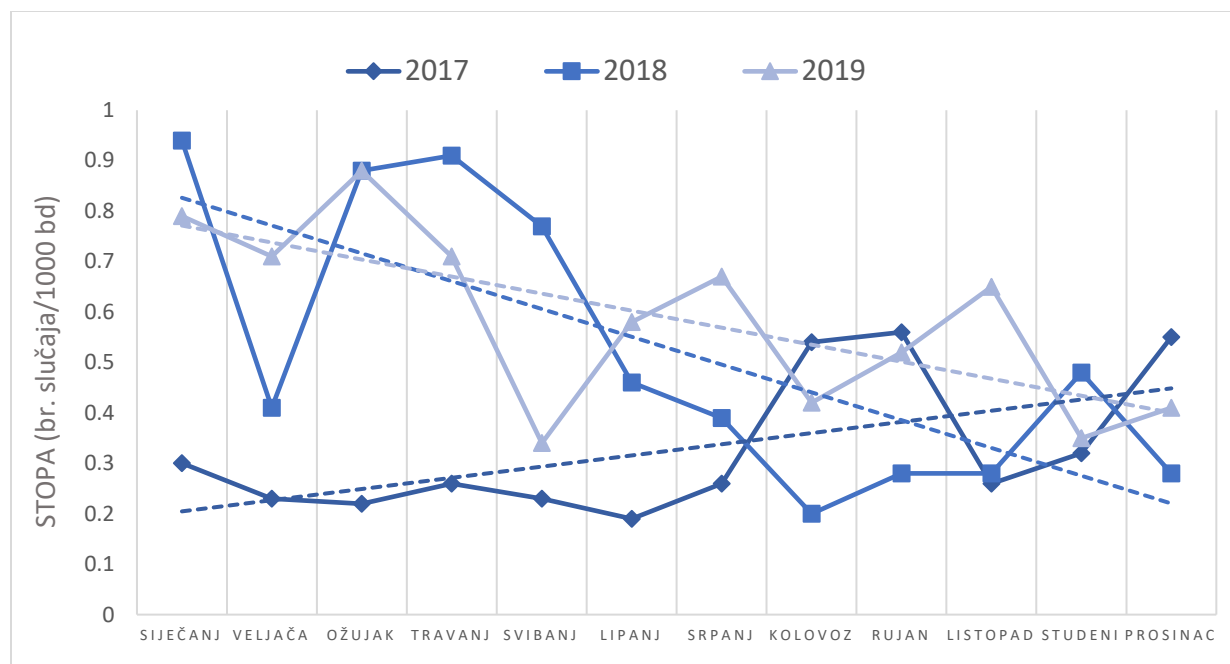
### 4.1. Učestalost multirezistentnih patogena u bolnici tercijarne razine u razdoblju 1. siječnja 2017. - 31. prosinca 2019.

Predstavljeni su podatci o učestalosti multirezistentnih izolata MRSA, *C. difficile*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.* ESBL, *E. coli* ESBL i *K. pneumoniae* ESBL na godišnjim razinama po mjesecima u KBC-u Osijek u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2019. godine. Podatci su prikazani grafički na način da su iskazane stope pojavnosti rezistentnih uzročnika po mjesecima na 1000 bolesničkih dana (bd) (zbroj dana hospitalizacije svih zabilježenih slučajeva u tom mjesecu) u ispitivanom razdoblju, dobivene iz Izvješća o pojavnosti rezistentnih uzročnika u KBC-u Osijek.



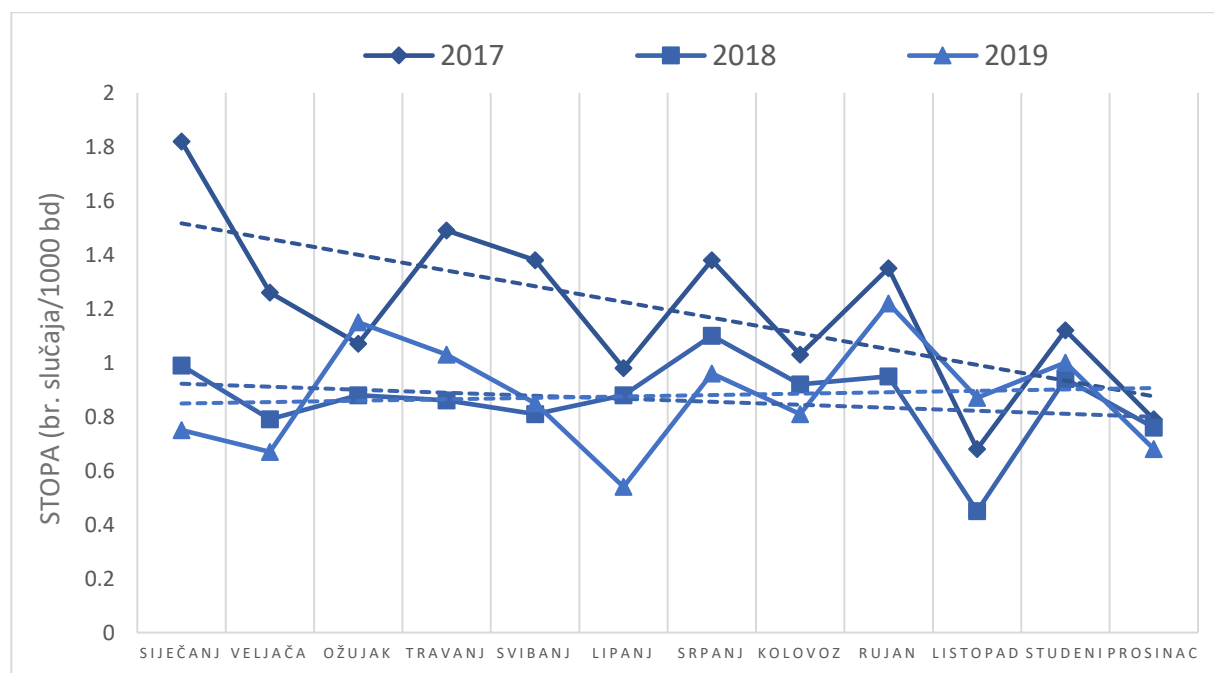
**Slika 1. Učestalost MRSA u razdoblju 2017. - 2019. godine**

Najviša je stopa pojavnosti meticilin-rezistentnog zlatnog stafilokoka zabilježena u siječnju 2017. (0,40), a najniža u siječnju 2018. (0). Najveća razlika dviju mjesečnih stopa bila je između veljače (0,39) i ožujka (0,11) 2017. godine (Slika 1.).



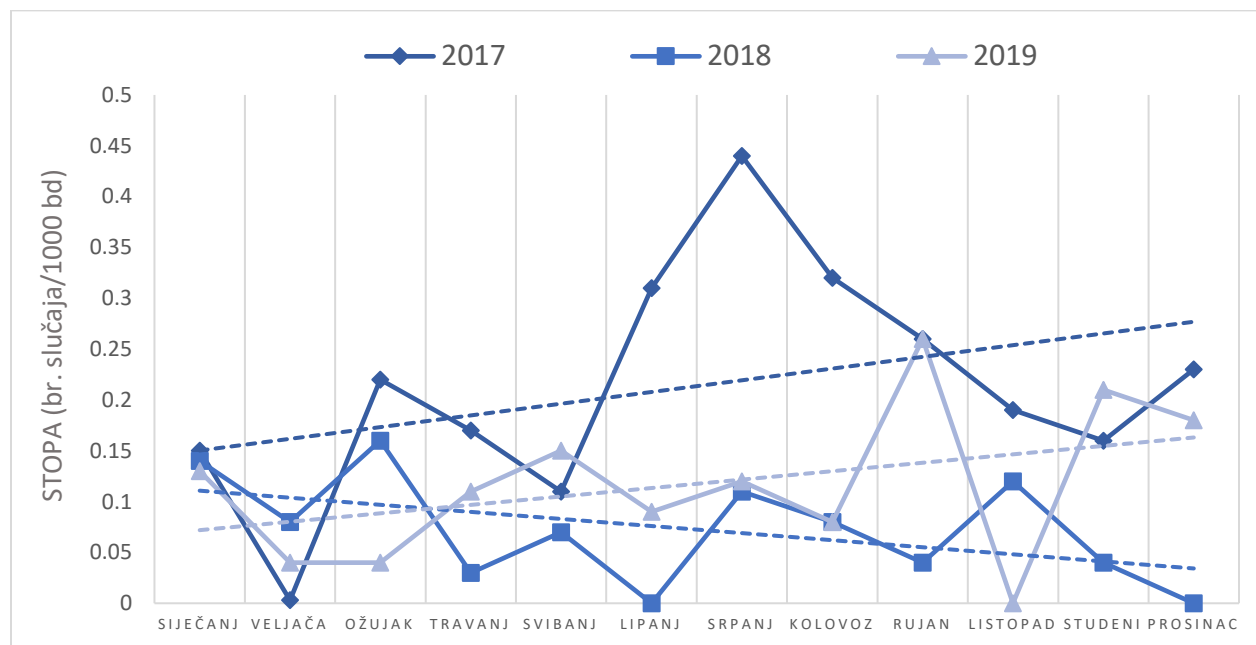
**Slika 2. Učestalost *C. difficile* u razdoblju 2017. - 2019. godine**

Najviša stopa pojavnosti *C. difficile* zabilježena je u siječnju 2018. (0,94), ujedno i najveća razlika stopa prema veljači (0,41), dok je najniža nađena u lipnju 2017. (0,19). Primjetan je i godišnji trend pada u 2018. i 2019. godini. (Slika 2.).



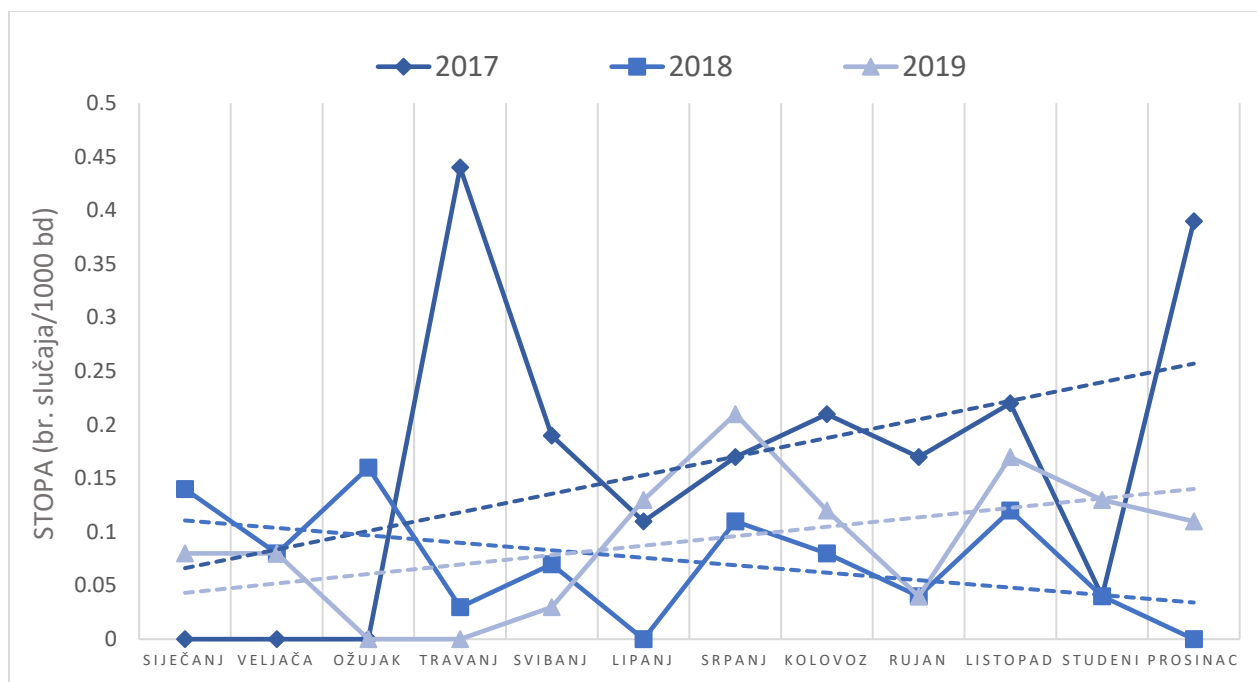
**Slika 3. Grafički prikaz učestalosti *A. baumannii* u razdoblju 2017. - 2019. godine**

U pojavnosti rezistentnih izolata *A. baumannii* razvidne su mjesečne promjene trenda manjih amplituda, a na godišnjim razinama primjetan je trend pada u 2017. i 2018., ali i blagi trend rasta u 2019. Najviša je stopa u siječnju 2017. (1,82), a najniža u listopadu 2018. godine (0,45), dok je najveća mjesečna promjena stope između rujna (1,35) i listopada (0,68) 2017. (Slika 3.)



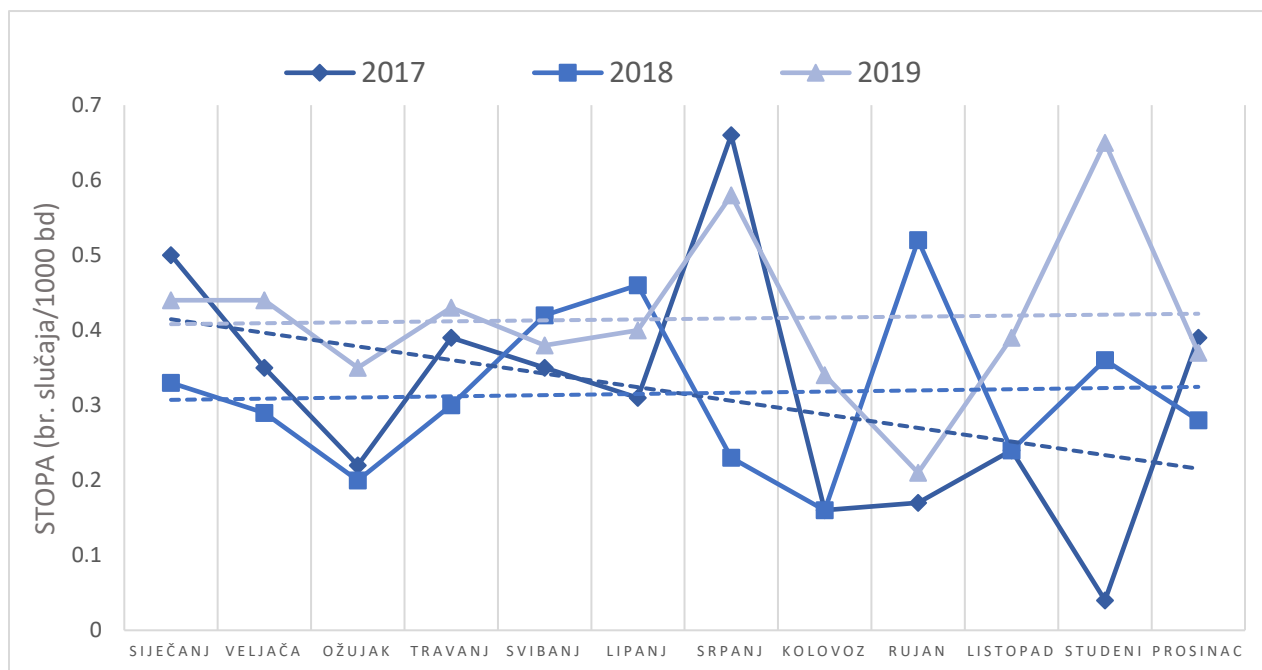
**Slika 4. Učestalost *P. aeruginosa* u razdoblju 2017. - 2019. godine**

Rezistentni izolati *P. aeruginosa* najvišu su stopu dosegli u srpnju 2017. (0,44), a najniže u lipnju i prosincu 2018. te listopadu 2019. (0). Najveća razlika dviju mjesečnih stopa bila je između listopada (0) i studenoga (0,21) 2019. godine. Na godišnjoj razini primjetan je trend rasta učestalosti ovih izolata u 2017. i 2019., te opadajući trend u 2018. godini (Slika 4.).



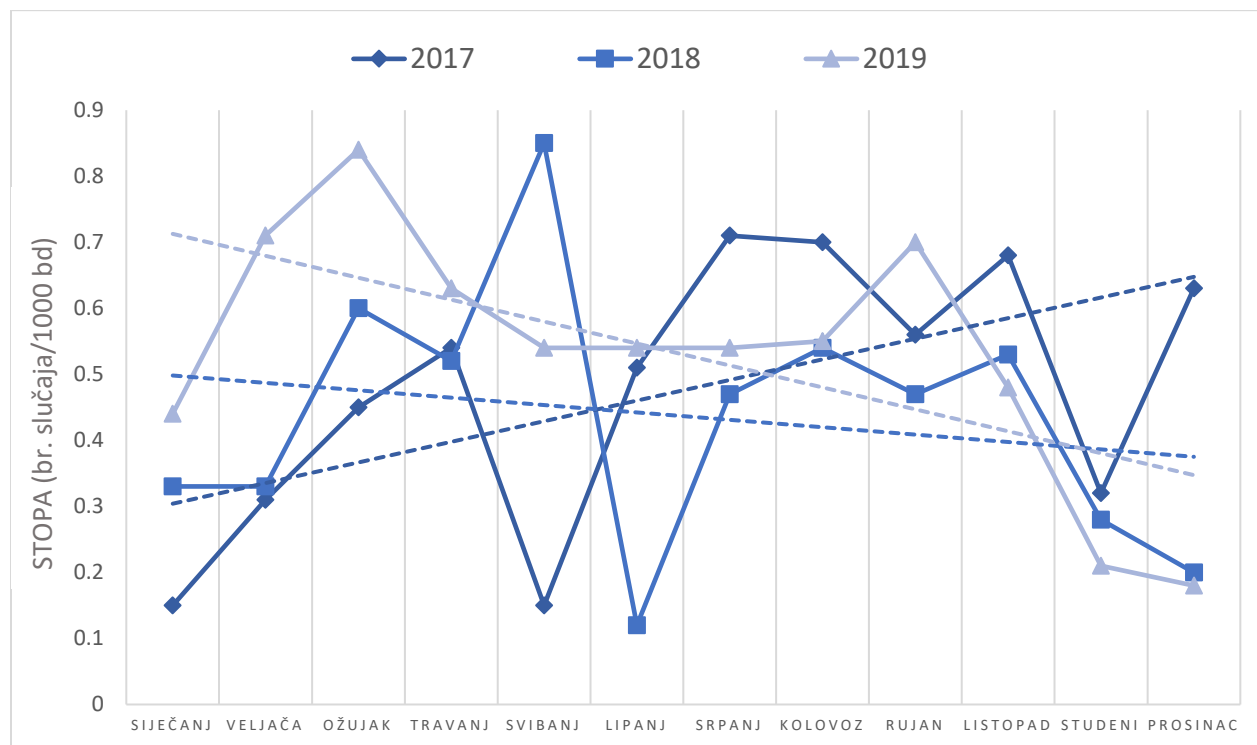
**Slika 5. Učestalost *Enterobacter spp.* ESBL u razdoblju 2017. - 2019. godine**

U pojavnosti izolata *Enterobacter spp.* ESBL razmjerno su male promjene amplitude trenda, osim između ožujka (0) i travnja (0,44) 2017., što je ujedno i najniža i najviša stopa te najveća razlika stope između dva mjeseca u ispitivanom razdoblju (Slika 5.).



**Slika 6. Učestalost *E. coli* ESBL u razdoblju 2017. - 2019. godine**

Najviša je stopa pojavnosti rezistentnih izolata *E. coli* ESBL bila u srpnju 2017. (0,66), a najniža u studenom iste godine (0,04). Najveća razlika između dviju mjesečnih stopa zabilježena je između srpnja (0,66) i kolovoza (0,16) 2017. godine (Slika 6.).



**Slika 7. Učestalost *K. pneumoniae* ESBL u razdoblju 2017. - 2019. godine**

U prikazu učestalosti rezistentnih izolata *K. pneumoniae* uočava se trend pada pojavnosti rezistentnih izolata u 2018. i 2019. godini. Najviša stopa zabilježena je u svibnju 2018. (0,85), a najniža u sljedećem mjesecu iste godine (0,12), što je ujedno i najveća razlika pojavnosti ovih izolata između dviju mjesečnih stopa tijekom ispitivanja (Slika 7.).

#### 4.2. Analiza pojavnosti „ESCAPE“ patogena s obzirom na odjel i uzorke izoliranih u KBC-u Osijek u 2019. godini

Prikazana je analiza pojavnosti „ESCAPE“ patogena po odjelima i uzorcima iz kojih su izolirani od 1. siječnja do 31. prosinca 2019. godine u KBC-u Osijek. Radi se o izolatima vankomicin rezistentnog *Enterococcus faecium* (VRE), meticilin-rezistentnog *Staphylococcus aureus* (MRSA), *C. difficile*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.* ESBL, *K. pneumoniae* ESBL te *E. coli* ESBL. Podatci su prikazani u tablicama zasebno za svakog uzročnika, gdje je brojčano i u postotku izraženo pet odjela s najvećim brojem detektiranih uzročnika te pet najčešćih uzoraka iz kojih su izolirani u 2019. godini. Tablica 1. prikazuje podatke o raspodjeli izolata VRE. U 2019. godini u KBC-u Osijek detektirano je samo 7 slučajeva VRE, pri čemu je izoliran iz 14 uzoraka, najčešće iz hemokulture i urina.

**Tablica 1. Raspodjela rezistentnih izolata VRE prema odjelima i uzorcima**

Vankomicin rezistentni <i>Enterococcus faecium</i>			
Odjel	Br. slučajeva (%)	Uzorak	Br. uzoraka (%)
INF	2 (28,6)	HKT	4 (28,6)
OP.INT.	1 (14,3)	Urin	3 (21,4)
GAST	1 (14,3)	Bris drena	2 (14,3)
URO	1 (14,3)	Bris perineuma	2 (14,3)
KARD	1 (14,3)	Bris pazuha	1 (7,1)
ABD.KIR.	1 (14,3)	Ostali	2 (14,3)
Ukupno	7 (100)	Ukupno	14 (100)

Legenda: INF – odjel infektologije, OP.INT. – odjel opće intenzivne njege Klinke za unutarnje bolesti, GAST – odjel gastroenterologije, URO – odjel urologije, KARD – odjel kardiologije, ABD.KIR. – odjel abdominalne kirurgije, HKT – hemokultura

Meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) najčešće je detektiran na jedinici intenzivnog liječenja (18,9 %), pedijatriji (13,2 %) te neurokirurgiji (11,3 %), a u manjem broju našao se i na odjelima infektologije, neurokirurgije i ostalim. Najčešće je izoliran iz brisa nosa (23,5 %), aspirata dišnih puteva (15,3 %) te brisa kože (14,1 %), a nalazio se i u brisevima rane i grla te hemokulturi. Detektiran je u 53 slučaja u 85 uzetih uzoraka (Tablica 2.).

**Tablica 2. Raspodjela rezistentnih izolata MRSA prema odjelima i uzorcima**

<b>Meticilin-rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i></b>			
<b>Odjel</b>	<b>Br. slučajeva (%)</b>	<b>Uzorak</b>	<b>Br. uzoraka (%)</b>
JIL	10 (18,9)	Bris nosa	20 (23,5)
PED	7 (13,2)	ADP	13 (15,3)
NEK	6 (11,3)	Bris kože	12 (14,1)
INF	5 (9,4)	Bris rane	11 (12,9)
NEU	4 (7,5)	Bris grla	8 (9,4)
Ostali	21 (39,6)	Ostali	21 (24,7)
<b>Ukupno</b>	<b>53 (100)</b>	<b>Ukupno</b>	<b>85 (100)</b>

Legenda: JIL – jedinica intenzivnog liječenja, PED – odjel pedijatrije, NEK – odjel neurokirurgije, INF – odjel infektologije, NEU – odjel neurologije, ADP – aspirat dišnih puteva

Rezistentni izolati *C. difficile* daleko su najčešće nađeni na odjelu infektologije (60,8 %), a u manjem broju detektirani su i na odjelima kardiologije, hematologije, pulmologije te hemodijalizi. Izoliran je iz 171 uzorka kod jednakog broja bolesnika, a svi uzorci uzeti su iz stolice (Tablica 3.).

**Tablica 3. Raspodjela rezistentnih izolata *C. difficile* prema odjelima i uzorcima**

<b><i>Clostridium difficile</i></b>			
<b>Odjel</b>	<b>Br. slučajeva (%)</b>	<b>Uzorak</b>	<b>Br. uzoraka (%)</b>
INF	104 (60,8)	Stolica	171 (100)
KARD	14 (8,2)	Ostali	0
HEM	10 (5,8)		
PULM	9 (5,3)		
CHD	7 (4,1)		
Ostali	27 (15,8)		
<b>Ukupno</b>	<b>171 (100)</b>	<b>Ukupno</b>	<b>171 (100)</b>

Legenda: INF – odjel infektologije, KARD – odjel kardiologije, HEM – odjel hematologije, PULM – odjel pulmologije, CHD – hemodijaliza

Raspodjela izolata *A. baumannii* ukazuje na visoku pojavnost ovih izolata u uzorcima iz respiratornog sustava, poput aspirata dišnih puteva (27,2 %), brisa grla (17,6 %) i nosa (17,2 %), no u nemalom broju izoliran je i iz brisa rane, urina, hemokulture, centralnog venskog i urinarnog katetera i drena. Najčešće je detektiran na jedinici intenzivnog liječenja (27 %) te na odjelima



neurologije, opće intenzivne njege, infektologije i kirurgije, a ukupan je broj slučajeva 282, s čač 493 uzeta uzorka (Tablica 4.).

**Tablica 4. Raspodjela rezistentnih izolata *A. baumannii* prema odjelima i uzorcima**

<i>Acinetobacter baumannii</i>			
Odjel	Br. slučajeva (%)	Uzorak	Br. uzoraka (%)
JIL	76 (27)	ADP	134 (27,2)
NEU	37 (13,1)	Bris grla	87 (17,6)
OP.INT.	34 (12,1)	Bris nosa	85 (17,2)
INF	17 (6)	Bris rane	47 (9,5)
ABD.KIR.	17 (6)	Urin	35 (7,1)
Ostali	101 (35,8)	Ostali	105 (21,3)
<b>Ukupno</b>	<b>282 (100)</b>	<b>Ukupno</b>	<b>493 (100)</b>

*Legenda: JIL – jedinica intenzivnog liječenja, NEU – odjel neurologije, OP.INT. – odjel opće intenzivne njege, INF – odjel infektologije, ABD.KIR. – odjel abdominalne kirurgije, ADP – aspirat dišnih puteva*

Rezistentnih izolata pseudomonasa u 2019. godini detektirano je samo 37 slučajeva, iz 62 uzeta uzorka. Najveći broj slučajeva čine bolesnici u jedinici intenzivnog liječenja (24,3 %) i opće intenzivne njege Klinike za unutarnje bolesti (16,2 %). U najvećem postotku izoliran je iz uzoraka aspirata dišnih puteva (32,3 %), brisa rane (29 %) te urina (21 %), a manji broj čine uzorci uzeti s urinarnog katetera, nefrostome i centralnog venskog katetera (Tablica 5.).

**Tablica 5. Raspodjela rezistentnih izolata *P. aeruginosa* prema odjelima i uzorcima**

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
Odjel	Br. slučajeva (%)	Uzorak	Br. uzoraka (%)
JIL	9 (24,3)	ADP	20 (32,3)
OP.INT.	6 (16,2)	Bris rane	18 (29)
IMU	3 (8,1)	Urin	13 (21)
NEK	3 (8,1)	Urinarni kateter	3 (4,8)
KK	3 (8,1)	Nefrostoma	2 (3,2)
Ostali	13 (35,1)	Ostali	6 (9,7)
<b>Ukupno</b>	<b>37 (100)</b>	<b>Ukupno</b>	<b>62 (100)</b>

*Legenda: JIL – jedinica intenzivnog liječenja, OP.INT. – odjel opće intenzivne njege, IMU – odjel imunologije, NEK – odjel neurokirurgije, KK – odjel kardiokirurgije, ADP – aspirat dišnih puteva*

*Enterobacter spp.* izoliran je u samo 25 slučajeva iz 30 uzetih uzoraka. Jednak broj (20 %) slučajeva zabilježen je na odjelima infektologije i urologije, a nešto manji na odjelima neurologije (12 %) i kirurgije. Najveći broj uzoraka iz kojih je izoliran bili su urin (36,7 %) i bris rane (23,3 %), a u manjem postotku nađen je na urinarnom kateteru te u brisu grla i medice (Tablica 6.).

**Tablica 6. Raspodjela rezistentnih izolata *Enterobacter spp.* prema odjelima i uzorcima**

<i>Enterobacter spp.</i> ESBL soj			
Odjel	Br. bolesnika (%)	Uzorak	Br. uzoraka (%)
INF	5 (20)	Urin	11 (36,7)
URO	5 (20)	Bris rane	7 (23,3)
NEU	3 (12)	Urinarni kateter	3 (10)
ABD.KIR.	2 (8)	Bris grla	3 (10)
JIL	2 (8)	Bris perineuma	3(10)
Ostali	8 (32)	Ostali	3 (10)
Ukupno	<b>25</b> (100)	Ukupno	<b>30</b> (100)

Legenda: INF – odjel infektologije, URO – odjel urologije, NEU – odjel neurologije, ABD.KIR. – odjel abdominalne kirurgije, JIL – jedinica intenzivnog liječenja

*K. pneumoniae* ESBL soj dokazan je kod 160 slučajeva iz 230 uzetih uzoraka. Najčešće je detektiran na odjelima infektologije (19,4 %) i pedijatrije (18,8 %), i to većinom iz uzoraka povezanih s urološkim sustavom; urina (35,2 %), brisa medice (10 %) te urinarnog katetera (7,8 %) (Tablica 7.).

**Tablica 7. Raspodjela rezistentnih izolata *K. pneumoniae* prema odjelima i uzorcima**

<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL soj			
Odjel	Br. slučajeva (%)	Uzorak	Br. uzoraka (%)
INF	31 (19,4)	Urin	81 (35,2)
PED	30 (18,8)	Bris medice	23 (10)
URO	12 (9,4)	Urinarni kateter	18 (7,8)
NEU	11 (7,5)	Bris rane	15 (6,5)
KK	9 (6,9)	HKT	15 (6,5)
Ostali	61 (38,1)	Ostali	78 (33,9)
Ukupno	<b>160</b> (100)	Ukupno	<b>230</b> (100)

Legenda: INF – odjel infektologije, PED – odjel pedijatrije, URO – odjel urologije, NEU – odjel neurologije, KK – odjel kardiokirurgije, HKT – hemokultura

Rezistentni izolati *E. coli*, utvrđeni su u 119 slučajeva iz 133 uzorka, od čega najviše na odjelu infektologije (34,5 %) te urologije (10,9 %). Najviše je izoliranih uzročnika iz uzoraka urina (66,2 %), a slijede ga uzorci hemokulture te brisa rane i drena (Tablica 8.).

**Tablica 8. Raspodjela rezistentnih izolata *E. coli* ESBL soj prema odjelima i uzorcima**

<i>Escherichia coli</i> ESBL soj			
Odjel	Br. slučajeva (%)	Uzorak	Br. uzoraka (%)
INF	41 (34,5)	Urin	88 (66,2)
URO	13 (10,9)	HKT	11 (8,3)
ABD.KIR.	8 (6,7)	Bris rane	8 (6,0)
PED	8 (6,7)	Urinarni kateter	6 (4,5)
NEU	8 (6,7)	Bris drena	3 (2,3)
Ostali	41 (34,5)	Ostali	17 (12,8)
Ukupno	<b>119</b> (100)	Ukupno	<b>133</b> (100)

Legenda: INF – odjel infektologije, URO – odjel urologije, ABD.KIR. – odjel abdominalne kirurgije, PED – odjel pedijatrije, NEU – odjel neurologije, HKT – hemokultura

Tablica 9. sadrži pregled ukupne raspodjele izolata po odjelima i uzorcima izoliranih u 2019. godini. Iz nje je razvidno da je ukupno detektirano 854 slučaja iz 1218 uzoraka. Najveći broj rezistentnih patogena nađen je na odjelima infektologije (24,1 %) i jedinici intenzivnog liječenja (14,6 %), većinom izoliranih iz urina (19,0 %), aspirata dišnih puteva (15,2 %) te stolice (14,0 %).

**Tablica 9. Ukupna raspodjela izolata prema najčešćim odjelima i uzorcima**

Ukupna raspodjela rezistentnih izolata			
Odjel	Br. slučajeva (%)	Uzorak	Br. uzoraka (%)
INF	206 (24,1)	Urin	232 (19,0)
JIL	125 (14,6)	ADP	185 (15,2)
NEU	68 (8,0)	Stolica	171 (14,0)
URO	39 (4,6)	Bris grla	117 (9,6)
OP.INT.	53 (6,2)	Bris rane	106 (8,7)
Ostali	363 (42,5)	Ostali	407 (33,4)
Ukupno	<b>854</b> (100)	Ukupno	<b>1218</b> (100)

Legenda: INF – odjel infektologije, JIL – jedinica intenzivnog liječenja, NEU – odjel neurologije, URO – odjel urologije, OP.INT. – opća intenzivna njega, ADP – aspirat dišnih puteva

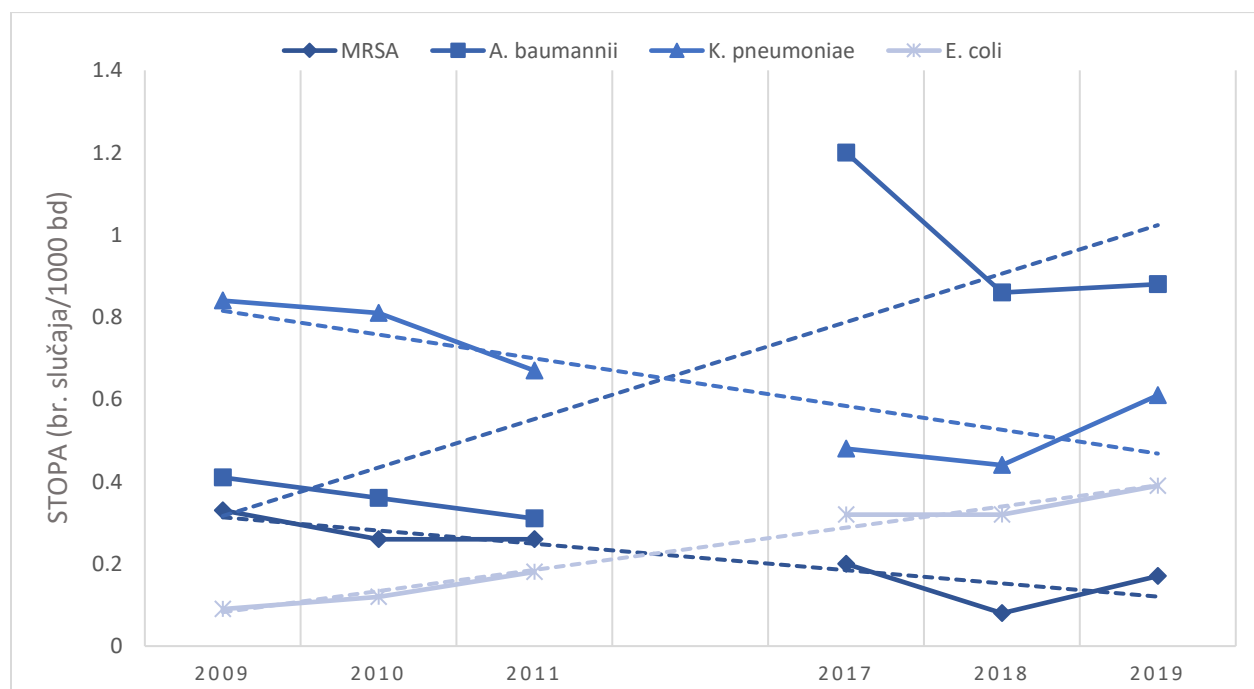
### 4.3. Usporedba pojavnosti rezistentnih patogena 2009. - 2011. i 2017. - 2019. godine

Prikazani su podaci pojavnosti najčešće izoliranih rezistentnih uzročnika, MRSA, *A. baumannii*, *E. coli* ESBL te *K. pneumoniae* ESBL, u dvama trogodišnjim razdobljima 2009. - 2011. i 2017. - 2019. godine u KBC-u Osijek. Postoji značajna razlika u pojavnosti rezistentnih izolata u ispitivanim razdobljima. Izolati *A. baumannii* (61,6 %) i *E. coli* (61,3 %) bilježe značajno veću pojavnost u recentnijem promatranom trogodišnjem razdoblju (2017. - 2019.), dok su izolati *K. pneumoniae* (71,2 %) i MRSA (65,5 %) značajno učestaliji u prvom razdoblju (2009. - 2011.) ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 10.).

**Tablica 10. Pojavnost rezistentnih izolata u razdobljima 2009. - 2011. i 2017. - 2019.**

Broj uzročnika (%)						
	AB	KP	EC	MRSA	Ukupno	P*
<b>2009. - 2011.</b>	449 (38,4)	981 (71,2)	161 (38,7)	345 (65,5)	1936 (55,5)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>2017. - 2019.</b>	720 (61,6)	396 (28,8)	255 (61,3)	182 (34,5)	1553 (44,5)	
<b>Ukupno</b>	1169 (100)	1377 (100)	416 (100)	527 (100)	3489 (100)	

Legenda: \* $\chi^2$  test, AB – *Acinetobacter baumannii*, KP – *Klebsiella pneumoniae*, EC – *Escherichia coli*, MRSA – meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*



**Slika 8. Ukupne godišnje stope pojavnosti u razdobljima 2009. - 2011. i 2017. - 2019.**

Iz grafičkog prikaza ukupnih godišnjih stopa pojavnosti najčešće izoliranih multirezistentnih patogena također je razvidan porast učestalosti izolata *A. baumannii* i *E. coli* ESBL u drugom promatranom razdoblju (2017. - 2019.) u odnosu na prvo (2009. - 2011.), te istovremeno smanjenje učestalosti izolata *K. pneumoniae* ESBL i MRSA. Dok su najviše stope pojavnosti u prvom promatranom trogodišnjem razdoblju bilježili izolati *K. pneumoniae*, a u drugom *A. baumannii*, najniže su u prvom bile stope *E. coli*, a u drugom razdoblju stope MRSA (Slika 8.).

## 5. RASPRAVA

Cilj ovog retrospektivnog, usporednog istraživanja bio je ispitati učestalost multirezistentnih ESCAPE patogena u KBC-u Osijek u posljednjem desetljeću. Njihovo širenje povezano je s asimptomatskim prijenosom s ruku zdravstvenih djelatnika, onečišćenjem bolničkog okruženja, kolonizacijom crijeva te neadekvatnom primjenom i trajanjem antibiotske terapije. Suvremena mikrobiologija suočava se s pojavom novih rezistentnih uzročnika pa su epidemiološke varijacije primijećene u posljednjim godinama ukazale na potrebu promjene u početku predloženog akronima „ESKAPE“ (*E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* i *Enterobacter*) u „ESCAPE“ (*E. faecium*, *S. aureus*, *C. difficile*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* i *Enterobacteriaceae*). Time je među najznačajnije rezistentne patogene uvršten i *C. difficile*, kao i cijela porodica enterobakterija, među kojima su *E. coli* i *K. pneumoniae* (23).

*Acinetobacter baumannii* u zadnjih je nekoliko godina pokazao značajan rast pojavnosti u području intrahospitalnih infekcija zbog svoje otpornosti na antibiotike, što dokazuje i ova studija (Tablica 10., Slika 8.), te je sve teže liječenje infekcija zbog njegovih mnogobrojnih mehanizama nastanka rezistencije koji uključuju promjenu ciljnoga mjesta, inaktivaciju antimikrobne tvari, smanjenu permeabilnost stijenke za njezin ulazak i njezino aktivno izbacivanje iz stanice. Pred znanstvenicima je izazov pronalaska odgovarajuće antimikrobne terapije koja će inhibirati djelovanje acinetobaktera, a ujedno i balansirati između ekonomske isplativosti i adekvatne djelotvornosti (24). U našem prijašnjem istraživanju, čiji je cilj između ostaloga bio ispitati osjetljivost sojeva *A. baumannii* na antibiotike mikrodilucijskom metodom i njegovu sposobnost stvaranja biofilma, utvrđena je korelacija između stvaranja biofilma i rastuće bakterijske rezistencije. Izolati koji su slabije producirali biofilm pokazali su se osjetljiviji na antibiotike, dok su oni s većom produkcijom bili rezistentniji (25). S tim problemom najviše su zahvaćeni kirurški i pacijenti jedinice intenzivnog liječenja (JIL) jer je pojava biofilma vrlo česta na ugrađenim implantatima, kateterima, traheostomama, tubusima i sl., što je u korelaciji s podatkom iz ovog istraživanja da su među najčešćim uzorcima iz kojih je izoliran acinetobakter, aspirat dišnih puteva i bris rane, a najčešći je odjel koji se susreće s ovom bakterijom JIL (Tablica 4.). Osim toga, ugroženi su i nepokretni, imobilizirani pacijenti kod kojih nalazimo dekubituse, koji su pogodno mjesto za razvoj nozokomijalnih infekcija.

Prema nekim istraživanjima, kada neutrofil i makrofazi fagocitiraju *Staphylococcus aureus*, on unutar tih fagocita određeno vrijeme može preživjeti, a time čak i doprinijeti svome širenju u organizmu napadajući brojne organske sustave. Naime, on fagocitiran inducira svoj unos u nefagocitne stanice u kojima uslijed nastale citotoksičnosti ili dolazi do stanične apoptoze i nekroze tkiva ili do kronifikacije upale (26). MRSA se najčešće nalazi na JIL-u te odjelima pedijatrije, neurokirurgije i infektologije (Tablica 2.), a njima svima zajedničko je imunokompromitirano stanje bolesnika zbog ishodišne kliničke slike svih pacijenata na navedenim odjelima. Infekcije *S. aureus* rezistentnog na meticilin (MRSA) još uvijek predstavljaju veliki izazov. Od svih bolesti koje uzrokuje, zabrinjavajuća je bakterijemija koja pokazuje visoku stopu obolijevanja i smrtnosti te može izazvati metastatske ili komplicirane infekcije poput infektivnog endokarditisa ili sepse s letalnim ishodom. MRSA je uzročnik većine slučajeva bakterijemije *S. aureus* u svijetu, a u usporedbi s met icilim osjetljivim *S. aureus*, infekcije koje izaziva povezane su s lošijim kliničkim ishodom. Rezistencija MRSA na antibiotike prve linije, zajedno s nedostatkom adekvatne alternativne terapije, uvelike otežava liječenje bakterijemije, pa je od iznimne važnosti pravovremena identifikacija soja i odabir najučinkovitije antimikrobne terapije (27). Kao što je prikazano i u ovom radu, MRSA zbog svoje velike sposobnosti prodiranja na razne organske sustave zahvaća brojne organe, a posebno je učestao na JIL-u među pacijentima oslabljenog imunološkog sustava te kod pacijenata koji su dugo izloženi bolničkom liječenju, kao što je to slučaj, primjerice, na odjelu neurokirurgije, gdje pacijenti nakon same operacije provedu duži period prije otpusta. Prateći pojavnost MRSA u posljednjem desetljeću kroz dva trogodišnja razdoblja (2009. - 2011. i 2017. - 2019.) u KBC-u Osijek, uočava se pad broja slučajeva (Tablica 10.) i ukupnih godišnjih stopa pojavnosti rezistentnih izolata (Slika 8.) u recentnijem trogodišnjem razdoblju.

Pojava i širenje gena antimikrobne rezistencije poput gena ESBL i karbapenemaze u izolatima *K. pneumoniae* predstavljaju alarm za uzbunu jer se karbapenemi već dugo smatraju posljednjom terapijskom alternativom u liječenju infekcija uzrokovanim multirezistentim patogenima. Ipak, u jednom srodnom i recentnom istraživanju ispitivani su trendovi pojavnosti osjetljivih i rezistentnih izolata *K. pneumoniae*, te je unatoč porastu stopa pojavnosti svih izolata, trend pojavnosti rezistentnih izolata u opadanju tijekom godina. Takve su rezultate pripisali poduzetim mjerama prevencije u zdravstvenim sustavima te ograničenjima i kontroli upotrebe

antibiotika (28). Ovo istraživanje također je pokazalo da je pojavnost rezistentnih izolata *K. pneumoniae* u KBC-u Osijek u razdoblju 2017. - 2019. u osjetnom padu u odnosu na 2009. - 2011. (Tablica 10., Slika 8.).

Antibiotici za liječenje nekomplikiranih akutnih infekcija mokraćnog sustava kod žena jedni su od češće propisivanih antibiotika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Rezultati jednog recentnog nizozemskog istraživanja pokazali su da je od 689 testiranih uzoraka urina u njih 83 % izolirana *E. coli* ESBL. U istom istraživanju istaknuto je kako se prevalencija *E. coli* ESBL povećala s 0,1 % u 2004. na 2,2 % u 2014. godini. Unatoč porastu prevalencije *E. coli* osjetljivost na većinu testiranih antimikrobnih lijekova bila je stalna tijekom ispitivanog desetogodišnjeg razdoblja. Iako je rezistencija na antibiotike u Nizozemskoj jedna od najnižih u svijetu, prevalencija rezistentnih mikroorganizama s vremenom se povećava (29). Slične rezultate pokazala je i ova studija. Najviše je izolata *E. coli* detektirano na odjelima infektologije i urologije i to iz uzoraka urina, hemokulture i urinarnog katetera (Tablica 8.), te se uočava povećana prevalencija uzročnika u recentnijem trogodišnjem periodu (2017. - 2019.) u odnosu na razdoblje 2009. - 2011. (Tablica 10., Slika 8.).

Najveći broj rezistentnih patogena detektiran je na odjelima infektologije, intenzivnog liječenja i kirurgije (Tablica 9.), gdje su smješteni najugroženiji i najosjetljiviji pacijenti čiji se imunološki sustav zbog narušenog zdravlja teže bori s uzročnikom, a kateteri, tubusi i kanile kojima su često opskrbljeni pogodno su mjesto za kolonizaciju rezistentnih patogena, posebice za stvaranje biofilma. Ovi su podaci u korelaciji s drugim srodnim istraživanjima te pozivaju zdravstvene i nezdravstvene djelatnike bolničkih ustanova na poseban oprez pri radu s navedenim osjetljivim skupinama te adekvatnu provedbu higijenskih i antimikrobnih mjera s ciljem sprječavanja i suzbijanja intrahospitalnih infekcija.



## 6. ZAKLJUČAK

Na kraju ovog opsežnog retrospektivnog istraživanja dolazimo do sljedećih spoznaja:

- U promatranom trogodišnjem razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2019. godine najviše stope pojavnosti bilježe rezistentni izolati *Acinetobacter baumannii*, a najniže izolati *Pseudomonas aeruginosa*. Uočen je trend pada pojavnosti rezistentnih izolata *K. pneumoniae* i *C. difficile* u 2018. i 2019. godini, te trend rasta kod izolata *A. baumannii*, *Enterobacter spp.* i *E. coli* u 2019. godini.
- Ukupno je detektirano 854 slučaja infekcije rezistentnim ESCAPE patogenima s 1218 uzoraka. Najveći broj rezistentnih patogena izoliran je na odjelima infektologije (24,1 %) i jedinici intenzivnog liječenja (14,6 %), a najčešći uzorci u kojima su nađeni, uzorci su urina (19,0 %), aspirata dišnih puteva (15,2 %) te stolice (14,0 %), uz napomenu da se svaki od 171 uzorka stolice (100 %) odnosi na izolate *C. difficile*. Od ostalih uzoraka, najbrojniji su bili uzorci hemokulture te bris grla.
- Rezistentni izolati *A. baumannii* (61,6 %) i *E. coli* (61,3 %) bilježe statistički značajno veću pojavnost u recentnijem promatranom trogodišnjem razdoblju (2017. - 2019.), dok su izolati *K. pneumoniae* (71,2 %) i MRSA (65,5 %) statistički značajno učestaliji u prvom razdoblju (2009. -2011.).
- Najviše stope pojavnosti u prvom promatranom trogodišnjem razdoblju pokazali su izolati *K. pneumoniae*, u drugom *A. baumannii*, dok su najniže u prvom bile stope pojavnosti *E. coli*, a u drugom stope MRSA.
- Rastući trend i statistički značajno veća pojavnost rezistentnih izolata *A. baumannii* i *E. coli* u recentnom trogodišnjem periodu u skladu je s drugim relevantnim studijama te iskustvima iz prakse o rapidnom rastu broja intrahospitalnih infekcija uzrokovanim ovim patogenima te njihovim slabim odgovorom na antimikrobnu terapiju.
- Podatak o najvećem broju slučajeva detektiranih na odjelu infektologije i JIL-u u korelaciji s imunokompromitiranošću i osjetljivosti bolesnika smještenih na tim odjelima poziva na dodatni oprez i provedbu adekvatnih antimikrobnih higijenskih mjera u svrhu sprječavanja nastanka i širenja intrahospitalnih infekcija.

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Ciljevi ovog istraživanja bili su ispitati učestalost „ESCAPE“ patogena u bolnici tercijarne razine, napraviti analizu njihove raspodjele s obzirom na odjel i uzorke iz kojih su izolirani te, na kraju, usporediti pojavnost rezistentnih patogena između dvaju trogodišnjih razdoblja 2009. - 2011. i 2017. - 2019. u KBC-u Osijek.

**Materijali i metode:** Za provedbu ovog rada korištena su godišnja Izvješća o pojavnosti rezistentnih uzročnika za 2009., 2010., 2011., 2017., 2018. i 2019. godinu. Istraživanje je obuhvaćalo sve pacijente i uzorke kod kojih je izolirana jedna od istraživanih multirezistentnih bakterija; VRE, MRSA, *C. difficile*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.* ESBL, *E. coli* ESBL i *K. pneumoniae* ESBL.

**Rezultati:** Najviše stope pojavnosti bilježe izolati *A. baumannii*, a najniže *P. aeruginosa*. U godini 2019. ukupno je detektirano 854 slučaja rezistentnih patogena s 1218 uzoraka. Najveći broj na odjelu infektologije i JIL-u, iz uzoraka urina, aspirata dišnih puteva te stolice. Usporedbom pojavnosti u dvama trogodišnjim razdobljima, utvrđeno je da *K. pneumoniae* i MRSA bilježe statistički značajno veću pojavnost u prvom (2009. - 2011.), a *A. baumannii* i *E. coli* u drugom (2017. - 2019.) promatranom trogodišnjem razdoblju.

**Zaključak:** Rastući trend rezistentnih izolata *A. baumannii* i *E. coli* u skladu je s podacima iz srodnih recentnih istraživanja i rapidnim rastom broja intrahospitalnih infekcija uzrokovanih ovim patogenima. Odjeli infektologije i JIL-a, na kojima je detektiran najveći broj uzročnika, zbog svojih većinom imunokompromitiranih bolesnika trebaju biti pod posebnim oprezom u svrhu sprječavanja nastanka i širenja intrahospitalnih infekcija.

*Ključne riječi:* antimikrobna rezistencija, „ESCAPE“ patogeni, nozokomijalne infekcije

## 8. SUMMARY

### EPIDEMIOLOGY OF MULTIRESISTANT BACTERIA IN A TERTIARY-LEVEL HOSPITAL

**Objectives:** The objectives of this study were to examine the incidence of ESCAPE pathogens in tertiary level hospital, to analyze their incidence considering departments and samples from which they were isolated, and finally to compare the incidence of resistant pathogens between the two three-year periods 2009 - 2011. and 2017 - 2019. in KBC Osijek.

**Material and methods:** In this study, the annual Reports on the occurrence of resistant pathogens for 2009, 2010, 2011, 2017, 2018 and 2019 were used. The study included all patients and samples in which one of the studied multidrug-resistant bacteria was isolated; VRE, MRSA, *C. difficile*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.* ESBL, *E. coli* ESBL and *K. pneumoniae* ESBL.

**Results:** The highest incidence rates were recorded by isolates of *A. baumannii*, and the lowest by *P. aeruginosa*. In 2019, a total of 854 cases of resistant pathogens with 1218 samples were detected. Most in the department of infectology and ICU, from urine samples, airway aspirates, and stool. By comparing the incidence in the two three-year periods, it was found that *K. pneumoniae* and MRSA occur statistically significantly more common in the first (2009 - 2011), and *A. baumannii* and *E. coli* in the second (2017 - 2019) observed three-year period.

**Conclusion:** The growing trend of resistant isolates of *A. baumannii* and *E. coli* is in correlation with data from related recent research and the rapid growth in the number of nosocomial infections caused by these pathogens. The department of infectology and ICU, where the largest number of pathogens have been detected, due to their mostly immunocompromised patients, should be under special care in order to prevent the occurrence and spread of nosocomial infections.

*Keywords:* antimicrobial resistance, „ESCAPE“ pathogens, nosocomial infections

**9. LITERATURA**

1. Munita MJ, Arias AC. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. 2016; 4:2-10.
2. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Dostupno na adresi: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>. Datum pristupa: 5.6.2020.
3. Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol*. 2018;4(3):482-501.
4. Živković V. Ispitivanje sposobnosti stvaranja biofilma kod kliničkih izolata *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus* [Završni rad]. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek; 2017 [pristupljeno 24.07.2020.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:757778>
5. Kerwat K, Graf J, Wulf H. Nosocomial infections. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2010;45(1):30-1.
6. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis*. 2006;15:42.
7. Centers for Disease Control and Prevention Antibiotic resistance threats in the United States; 2013. Dostupno na adresi: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>. Datum pristupa: 15.6.2020.
8. Chuanxi F, Wang S. Nosocomial infection control in healthcare settings: Protection against emerging infectious diseases. *Infect Dis Poverty*. 2016;5:30.
9. Zhang DS, Xie DK, He N, Dong WB, Lei XP. Pathogen distribution, risk factors, and outcomes of nosocomial infection in very premature infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2017;19(8):866-871.
10. Jiang WL, Hu XP, Hu ZP, Tang Z, Wu HB, Chen LH i sur. Morbidity and Mortality of Nosocomial Infection after Cardiovascular Surgery: A Report of 1606 Cases. *Curr Med Sci*. 2018;38(2):329-335.
11. Gao W, Howden BP, Stinear TP. Evolution of virulence in *Enterococcus faecium*, a hospital-adapted opportunistic pathogen. *Curr Opin Microbiol*. 2018;41:76-82.

12. Fiore E, Van Tyne D, Gilmore MS. Pathogenicity of Enterococci. *Microbiol Spectr.* 2019;7(4):10.1128
13. The State of Connecticut Department of Public Health (DPH). DDS Medical Advisory, Guidelines for Management of Clients with Vancomycin Resistant Enterococci in DDS Operated or Funded Facilities or Services (March 1998). Dostupno na adresi: <https://portal.ct.gov/DDS/Divisions/Health-Medical-Advisories-and-Health-Standards/982-Guidelines-for-Management-of-Clients-with-Vancomycin-Resistant-Enterococci-in-DDS-Operated-or-Fu>. Datum pristupa: 10.9.2020.
14. Kalenić S i sur. *Medicinska mikrobiologija*. 15. izd. Zagreb. Medicinska naklada. 2019.
15. Fowler VG, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005;293(24):3012-21.
16. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. Clostridium difficile colitis. *N Engl J Med.*1994;330(4):257-62.
17. Bernards AT, Frénay HM, Lim BT, Hendriks WD, Dijkshoorn L, van Boven CP. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus and Acinetobacter baumannii: an unexpected difference in epidemiologic behavior. *Am J Infect Control.* 1998;26(6):544-551.
18. Dijkshoorn L, Van Vianen W, Degener JE, Michel MF. Typing of Acinetobacter calcoaceticus strains isolated from hospital patients by cell envelope protein profiles. *Epidemiol Infect.* 1987;99(3):659-667.
19. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D i sur. Incidence and risk factors for ventilator associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998;129:433–440.
20. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1711–1725.
21. Bergman B, Lisica ID, Katić M i sur. *Smjernice u praksi obiteljskog liječnika*. Zagreb Medicinska naklada. 2020.

22. Daus-Šebeđak D, Vrcić Keglević M. Desetogodišnji trendovi potrošnje antibiotika u Republici Hrvatskoj: studija utemeljena na rutinski prikupljenim podacima. *Acta Med Croatica*. 71 (2017) 263-271
23. De Rosa FG, Corcione S, Pagani N, Di Perri G. From ESKAPE to ESCAPE, From KPC to CCC. *Clin Infect Dis*. 2015;60(8):1289-90.
24. Opal SM, Medeiros AA. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005;253-71.
25. Zivkovic V, Kurevija T, Harsanji Drenjancevic I, Bogdan M, Tomic Paradzik M, Talapko J, Drenjančević, D. To Biofilm or not to Biofilm? *SEEMEDJ* 2018;2(1);12-19.
26. Horn J, Stelzner K, Rudel T, Fraunholz M. Inside job: *Staphylococcus aureus* host-pathogen interactions. *Int J Med Microbiol*. 2018;308(6):607-624.
27. Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations-a review of recent developments in MRSA management and treatment. *Crit Care*. 2017;21(1):211.
28. Bassetti M, Righi E, Carnelutti A, Graziano E, Russo A. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: challenges for treatment, prevention and infection control. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16(10):749-761.
29. Van Driel AA, Notermans DW, Meima A, Mulder M, Donker GA, Stobberingh EE i sur. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* isolated from uncomplicated UTI in general practice patients over a 10-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019.;38,2151-2158.

## 10. ŽIVOTOPIS

### Tomislav Kurevija

#### *Datum i mjesto rođenja*

2.11.1995., Osijek

#### *Obrazovanje*

2002. - 2010. Osnovna škola „Dobriša Cesarić“ Osijek

2010. - 2014. III. gimnazija Osijek (prirodoslovno-matematička)

2014. - 2020. Medicinski fakultet Osijek, integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

#### *Kongresi i znanstveno djelovanje*

- Koautor znanstveno-istraživačkog članka „To biofilm or not to biofilm?“ objavljenog u Southerneastern European Medical Journal (SEEMEDJ), [S.l.], v. 2, n. 1, p. 12-19, nov. 2018. ISSN 2459-9484.
- Član Organizacijskog odbora i aktivni sudionik kao autor sažetka „Investigation of biofilm production capacity of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates“ na 1. Osijek Student Congress OSCON, 7-8. veljače 2019, Osijek.
- Aktivni sudionik na međunarodnom studentskom kongresu „Practical Knowledge for Students Split“ kao autor sažetka „Examination of biofilm formation ability of *Staphylococcus aureus* clinical isolates in Luria Bertani and Mueller Hinton broths“, 4-7. travnja 2019, Split.
- Član Organizacijskog odbora 2. Osijek Student Congress OSCON, 13-14. veljače 2020, Osijek.
- Aktivni sudionik Festivala znanosti 2017. godine; radionice "Ide li bakterijama nevrjeme na živce?" i "Imaju li mikroorganizmi rođendan?", 2019. godine; poster "Mikrobiologija u boji".